

Japanese Journal of Clinical Medicine

## 日本臨牀

2002

3

日本臨牀  
2002年3月号

## 特集 モノクローナル抗体療法

—基礎研究の進歩と臨床研究の動向—

★カラー図説：モノクローナル抗体の分子作用機作

序：モノクローナル抗体療法

基礎研究の進歩

キメラ抗体、ヒト化抗体の原理および作成法

モノクローナル抗体医薬品創製における抗原親和性

モノクローナル抗体による癌細胞のアポトーシス誘導

臨床応用の動向

モノクローナル抗体の臨床研究概論

モノクローナル抗体製剤

ハーセブチニ

Rituximab

抗2型志賀様毒素ヒト型化モノクローナル抗体

Infliximab

Palivizumab

Abciximab

疾病別臨床研究：最近の動向

脳・神経

脳腫瘍(神経膠腫)

血 液

悪性リンパ腫

白血病

出血性疾患・血栓症

消化器

潰瘍性大腸炎とCrohn病

大腸癌に対するモノクローナル抗体を用いた診断と治療の現況

腸管出血性大腸菌感染症

骨・関節

慢性関節リウマチ

眼

ぶどう膜炎

乳 房

乳 癌

感染症

HIV-1感染症

小児の細菌感染症

ウイルス感染症

アレルギー

臓器移植後の拒絶反応

特論：効果的なHerceptin治療のための遺伝子診断

総説シリーズ—現代医学の焦点(240)

肺の線維化の多様性と病態

筑波



310026529

株式会社 日本臨牀社

## 臨床応用の動向

**Infliximab(抗TNF- $\alpha$  マウス・ヒト  
キメラ型モノクローナル抗体)**

日比紀文 芳沢茂雄

Infliximab(chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha)

Toshifumi Hibi, Shigeo Yoshizawa

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

**Abstract**

In rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, such as Crohn's disease, certain immunological abnormalities are considered as its cause, but the fundamental mechanism remains unclear. However, recent researches revealed that inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6, are greatly involved in these immunological abnormalities. This led to the development of anti-cytokine therapy using monoclonal antibodies to these cytokines. Among them, Infliximab, a chimeric monoclonal antibody to TNF- $\alpha$ , is most clinically applied and marked therapeutic effect is seen in various diseases.

**Key words:** infliximab, TNF- $\alpha$ , monoclonal antibody, Crohn's disease, rheumatoid arthritis

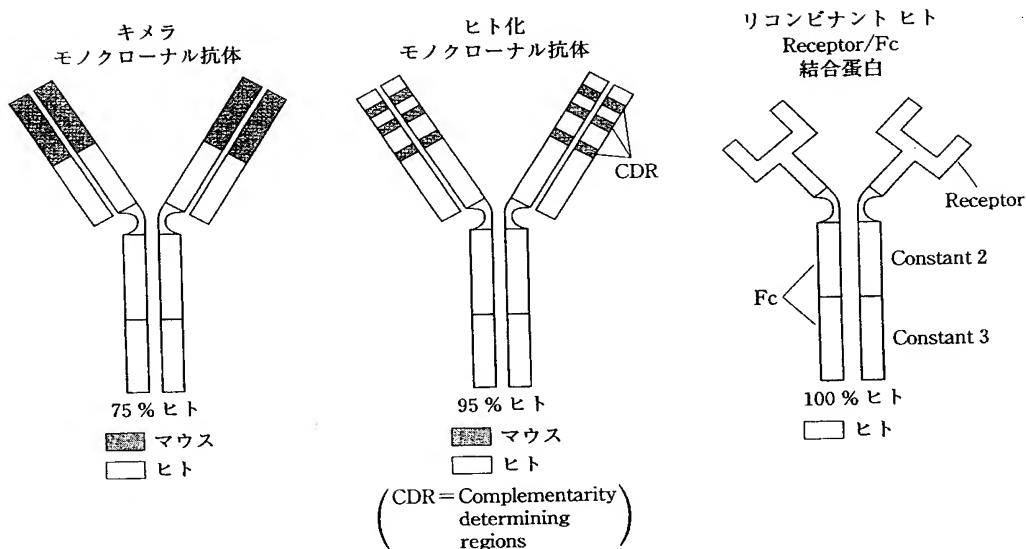
**はじめに**

炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease: IBD)の一つである Crohn 病や慢性関節リウマチは、その病因として何らかの免疫異常が考えられているが、いまだその根本的な原因は不明である。しかし、多くの基礎的研究、特に IBD においては腸炎を自然発症するノックアウトマウスやトランスジェニックマウスの開発およびその解析によって、IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが炎症の惹起ならびに持続に極めて重要であること、なかでも TNF- $\alpha$  はその中心的役割を果たすことが明白となってきた。そこで、これを標的とした生物学的製剤による抗サイトカイン療法が開発された。

本稿では、その中でも最も臨床応用の進んでいるキメラ型抗TNF- $\alpha$ 抗体である Infliximab を中心に概説する。

**I. Infliximab(抗TNF- $\alpha$  マウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体)の作用機序と製剤化経緯**

モノクローナル抗体の開発は、1975年に Köhler と Milstein<sup>1)</sup>がハイブリドーマによる細胞融合を用いたマウス・モノクローナル抗体(mMAb)の产生に成功して以来、基礎研究のみならず医療分野においても診断や治療用抗体としての応用が試みられてきた。しかし、mMAb はヒトにとって異物であり中和抗体を誘導しやすく効果の減少や、副作用としてのアナフィラキシー様

図1 各種TNF- $\alpha$ 抗体の分子構造<sup>15)改変</sup>

症状の発現といった問題があり、既知のマウスからのMAbを遺伝子工学的にヒトの免疫グロブリンに近づける試みがなされた。その中で、マウス抗体のV領域をヒト抗体C領域に結合したヒト/マウス・キメラ抗体が開発され、マウス抗体の抗原結合性を保持したままマウス由来の抗体の占める割合を1/3に低下させ、抗原性を低減させることに成功した。

このような経緯で開発されたInfliximabはマウス可変領域、ヒト定常領域の組み換え遺伝子をマウス骨髄腫細胞に遺伝子導入して產生されるキメラ型抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体でTNF- $\alpha$ に対して極めて強い結合活性を有する。そのほかに95%がヒト、5%がマウス由来で構成されているヒト化モノクローナル抗体のhumicadeや、100%がヒト由来であるTNF- $\alpha$ レセプターとFc部分のfusion蛋白であるetanerceptが中和抗体の出現や副作用の軽減を目的に開発されているが、製造コストが高いことに加えて、期待されたetanerceptはCrohn病において米国でのRCTでその治療効果について否定的な成績が出たことより、現時点ではInfliximabの臨床応用が最も進んでいる(図1)。

Infliximabは投与後、循環型のTNF- $\alpha$ に速

やかに結合し中和することで投与後早期の臨床効果を発揮すると考えられるが、比較的長い効果持続を含め、抗炎症作用の中心はマクロファージや粘膜の膜結合型TNF- $\alpha$ にInfliximabが結合し抗体依存性細胞障害活性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)および補体依存性細胞障害活性(complement-dependent cell-mediated cytotoxicity: CDCC)を引き起こすことにより、活性化マクロファージなどのTNF- $\alpha$ 発現細胞に対する障害活性を有することにあると考えられている。

## II. Infliximab(抗TNF- $\alpha$ マウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体)の初期臨床成績

### 1. Crohn病への応用

#### a. 緩解導入効果

1993年、オランダにてステロイドやその他の薬剤に抵抗性の大腸型Crohn病の12歳の少女に抗TNF- $\alpha$ マウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体(cA2)Infliximabが投与されたのがCrohn病に使用された最初の症例であり、その劇的な効果が世界で初めて報告された<sup>2)</sup>。この報告に続き、まず緩解導入を目的に、1995年に

表1 Crohn病の緩解導入に対する infliximab の効果<sup>引改変</sup>

	プラセボ群	infliximab 投与群		
		5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
組み入れ患者数	25	27	28	28
CDAI				
治療前	288±54	312±56	318±59	307±50
第2週	272±75	182±79*	238±92*	217±90*
第4週	271±82	166±76*	226±115*	211±107*
IBDQ				
治療前	128±29	122±29	116±23	118±28
第4週	133±28	168±36*	146±41*	149±35*
CRP(mg/l)				
治療前	12.8±13.9	22.1±23.6	23.2±34.2	22.4±23.9
第2週	16.4±18.9	4.2±3.0*	6.7±7.3*	8.7±13.8*
第4週	14.8±18.6	5.7±9.3*	12.1±18.6*	6.9±11.6*

CDAI: Crohn's disease activity index, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, \* p<0.05

Van Dullemen ら<sup>3</sup>は、ステロイド抵抗性の活動性 Crohn 病患者 10 人のうち 8 人に 10 mg/kg、残りの 2 人に 20 mg/kg の Infliximab を 1 回静脈内投与する pilot study を行った。その結果、何ら副作用を認めることなく投与後 4 週以内に 8 例に CDAI(Crohn's disease activity index) の正常化(150 以下)を認め、更にその 8 例は 4 週後の内視鏡検査にてほとんどの潰瘍性病変の治癒が認められ、単回投与での臨床的効果は約 4 カ月間持続したと報告された。

最初の dose-response study は 1996 年 McCabe ら<sup>4</sup>によって、Infliximab の投与量を 1, 5, 10, 20 mg/kg の群に分けた振り分け試験にて行われた。その結果、1 mg/kg 投与では効果の持続が有意に短く、これを基に次の Phase IIb/III trial の投与量が決定された。

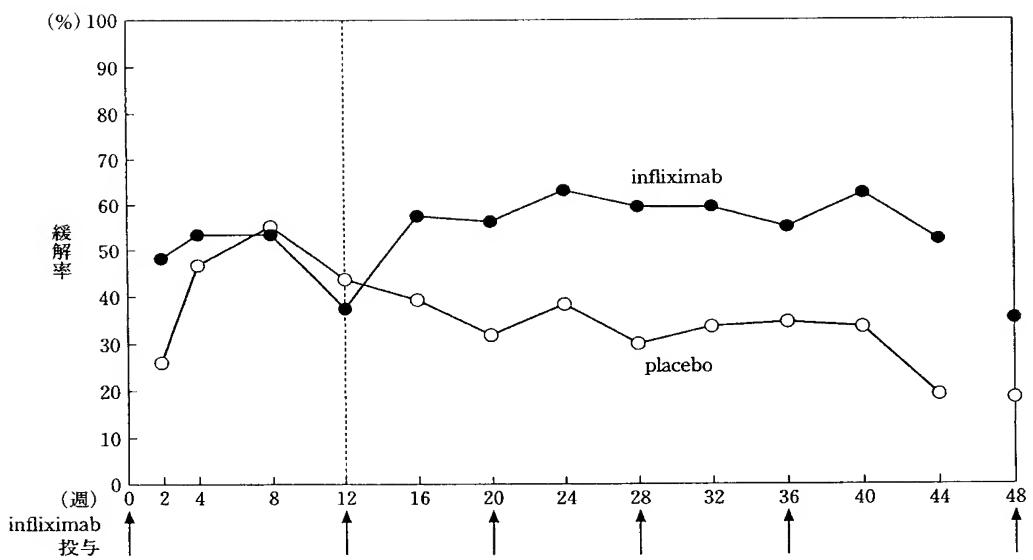
1997 年 Targan ら<sup>5</sup>は、Phase IIb/III trial として 108 例の中等症以上の Crohn 病の患者に現行治療(ステロイドなど)を継続したまま二重盲検法無作為化比較試験を行った。Infliximab を 5, 10, 20 mg/kg 群に分けて 1 回静脈内投与しプラセボ群と比較したところ、投与後 4 週の時点で改善が認められた例はプラセボ群で 17% であったのに対し、5 mg の群で 81%, 10 mg の群で 50%, 20 mg の群では 64% に認められ、プラ

セボ群と比較し有意な改善を認めた。また、CDAI が 150 以下の緩解に至った例は Infliximab 投与群の 33% に認められ、プラセボ群の 4% に比べ有意に優れていた(表 1)。

更に、改善のみられなかった群に Infliximab (10 mg/kg) の再静脈内投与を施行したが、1 回目に Infliximab を投与し効果が得られなかった群においては、改善率 34%, 緩解率 17% と初回プラセボ投与群の成績と有意差を認めず、Infliximab に抵抗性の群の存在が示唆された。また、投与量に関しては 5 mg/kg と 20 mg/kg との間に有意な差はなく、今後 5 mg/kg が投与量として適当ではないかとしている。

この結果、Infliximab の緩解導入効果に関する有用性は、ほぼ確定された。また、1999 年に D'Haens ら<sup>6</sup>は Infliximab の 1 回投与にて潰瘍性病変の明らかな改善を認め、その内視鏡的改善度と CDAI がよく相関すること、また組織学的にも免疫化学染色にて粘膜固有層の TNF- $\alpha$ , ICAM-1 の発現が消失することを報告している。そして彼らもまた、投与量による差は認められないとしている。

Infliximab の緩解導入効果の有用性は広く認知されるに至り、米国においては、1998 年に米国食品医薬品局(FDA)の認可を受け市販され

図2 Infliximab 反復投与による緩解維持効果<sup>7,8,9</sup>

ている。また、これらの結果より、Crohn病においてTNF- $\alpha$ が病因の中心的役割をなすという仮説がより強く裏付けられた形となった。しかし、単回投与ではその効果は比較的長期に認められるものの、そのほとんどは再燃が避けられないことも明らかとなった。

#### b. 反復投与による緩解維持効果

緩解維持を目的とした反復投与の安全性と効果について、Rutgeertら<sup>7</sup>がTarganら<sup>8</sup>のPhase IIb/III trialの続きとして報告している。彼らは、Phase IIb/III trialでInfliximabの投与にて有効であったCrohn病患者73例を対象として、Infliximabを8週ごとに10mg/kgを4回繰り返し静注し、投与終了後8週の段階で最終的な評価を行った。その結果、緩解維持率はInfliximab群で52.9%とプラセボ群の20%に比し有意に優れていた(図2)。また、臨床効果維持率でもInfliximab群では62%であったのに対し、プラセボ群では37%であった。そしてInfliximab投与群のうち、6-MPやazathiopurineなどの免疫抑制剤を同時投与(治験組み込み以前から)されたグループの臨床効果維持率は75%であり、免疫抑制剤の同時投与のないグループの50%に比べて良好な傾向を認めたとしている。

副作用の発現率はInfliximab群、プラセボ群の両群間で有意差はなく、90%以上の症例で何らかの副作用が報告され、上気道炎、気管支炎、喉頭炎、嘔気などがInfliximab群でやや頻度が高い傾向にあった。また、Infliximab群の2例に2本鎖DNAに対する抗体が、7例に低値ではあるものの抗キメラ抗体を認めたとしている。

更に、HanauerらはInfliximabの長期投与試験(A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long Term Treatment Regimen: ACCENT1)を進行中であり、30週での評価は緩解導入率では単回投与に比べ0, 2, 6週の3回投与群が優れており、その後の緩解維持率でも単回投与より8週ごとの反復投与の方が有意に優れており、これまでの結果に矛盾しないものであった。このstudyは現在も進行中であり、緩解維持を目的とした反復投与の安全性と効果、および今後の抗体の出現の問題や発癌など、更に長期にわたる貴重なデータが得られるものと思われる。

#### c. 瘢孔治療効果

Crohn病の合併症としての瘻孔治療効果についても、優れた成績が1999年Present<sup>9</sup>により報告されている。その報告によれば、Crohn

表2 Crohn病の瘻孔に対する infliximab の効果<sup>8)改変</sup>

	プラセボ群	infliximab 5 mg/kg 群	infliximab 10 mg/kg 群
組み入れ患者数	31例	31例	32例
脱落患者数	4例	1例	1例
第一次目標到達率 (排膿瘻孔 50%以上減少)	26%	68%	56%
完全緩解率 (排膿瘻孔の消失)	13%	55%	38%
CDAI(第18週)中央値	160	104	123
PDAI(第18週)中央値	7.0	4.0	5.0
infliximab の副反応(重症)	—	1例	4例

病の合併症として3カ月以上にわたって排膿を有する腹壁瘻もしくは肛門周囲瘻を有する患者94例を対象として、プラセボおよびInfliximabを5 mg/kg, 10 mg/kg投与する群に振り分け0, 2, 6週の3回静脈注射とし、排膿を有する瘻孔の50%以上の減少で検討すると5 mg/kg群で68%, 10 mg/kg群で38%であったのに対し、プラセボ群では26%であった。更に、すべての瘻孔閉鎖率では5 mg/kg群で55%, 10 mg/kg群で38%であったのに対しプラセボ群では13%であり、有意差をもって効果を認めた(表2)。また、瘻孔閉鎖期間の平均は約3カ月であった。今後更なるデータの蓄積とその検討がなされていくものと思われる。

## 2. 慢性関節リウマチへの応用

1993年、Elliotら<sup>9,10)</sup>により抗リウマチ薬に抵抗性の難治性慢性関節リウマチの患者を対象としたInfliximab単回投与による臨床効果に関する成績が報告され、世界的な注目を集めた。朝のこわばりや関節痛が劇的に改善しCRPの低下と腫脹関節の減少を認めた。しかし、効果は一過性であり8週目には自覚症状の再燃を認めた。そのため、1994年に同じくElliotら<sup>11)</sup>によりInfliximab反復投与に関して検討がなされ、投与ごとの臨床効果の減弱は認めず、重篤な副作用も観察されなかったが、反復投与により再燃までの効果持続時間の短縮が認められ、その理由としてヒト抗キメラ抗体(Human Antichimeric Antibody: HACA)の出現による抗体活性

の阻害が考えられた。中和抗体の出現はCrohn病の治験に比べ慢性関節リウマチにおいて高い頻度で認められ、背景の疾患により頻度が異なると考えられる。

Infliximabの単独投与での臨床効果維持の限界もあり、その後ヨーロッパを中心にmethotrexate(MTX)単独、Infliximab単独、Infliximab+MTX併用の比較試験が行われ、MTX単独とInfliximabを1 mg/kg単独では低い改善率しか得られなかったのに対し、Infliximabを10 mg/kg単独投与では4週目以降も改善率50%と安定した効果を示した。そして驚くべきことに、Infliximab(1 mg/kg)+MTX併用群においてInfliximab(10 mg/kg)単独投与群と同等もしくはそれ以上の効果を認めた。これを受け、Infliximab+MTXコンビネーション療法の臨床第III相試験が米国、カナダ、欧州で行われ<sup>12)</sup>(ATTRACT Study)良好な結果を得ているが、詳細および今後の動向は他稿に譲ることとする。

## 3. その他の疾患への応用

Sandsら<sup>13)</sup>は、ステロイド抵抗性の活動性潰瘍性大腸炎の患者11人を対象にプラセボ群、Infliximab 5, 10, 20 mg/kgの投与群に分け比較検討し、Infliximab投与群での効果が十分期待できる結果を認めている。しかし、その効果を証明するには更なる検討が必要である。また、Behcet病での使用経験の症例報告もあり、より多疾患へ適応が広がる可能性を秘めている。

### III. Infliximab の安全性および今後の展望について

Crohn 病、慢性関節リウマチの治験における Infliximab を投与された患者についてまとめる。Infliximab 投与に伴う一般的な副反応としては、頭痛、嘔気、上気道感染を 76% に認め、プラセボ投与群の 57% と比べやや頻度が高い傾向があった<sup>14)</sup>。Infliximab の投与時および投与後 2 時間以内の急性期に何らかの副反応が起こる率は、初回投与時は 7% であるのに対し、2 回目の投与では 10% に認められた。やや頻度が高まるのは感作されることによるものと考えられ、それを裏付けるようにヒト抗キメラ抗体 (Human Antichimeric Antibody: HACA) 陽性の群では投与早期の副反応を 36% に認めるのに対し、HACA 陰性の群では 11% であった。しかし、そのほとんどは非特異的かつ投与を中止するほどのものではなかった。また、HACA に関しては、低値ではあるものの患者の 13% に出現を認め、投与の継続に伴ってその出現頻度は高まる傾向にあり、反復投与での臨床効果の減弱や効果持続期間の短縮などが危惧される。

その他患者の 9% に 2 本鎖 DNA に対する抗体の出現を認めたが、その他の SLE に特徴的な

抗核抗体の出現や低補体血症は認めず、SLE の発症は認められなかった。その他の深刻な感染症や悪性疾患の発生および自己免疫性疾患の発症との因果関係は、今のところ認められていない<sup>14)</sup>。

これまでの結果においては、Infliximab は重大な副作用がほとんどなく大変有用と考えられるが、長期投与に伴う抗キメラ抗体の出現や悪性疾患の発生などは今後更なるデータの蓄積と検討が不可欠と考えられる。

### おわりに

米国では、既に 15,000 例以上の Crohn 病患者に投与され一般的な治療法となっている。そして、我が国でも Infliximab の治験は終了し良好な成績が出ていることもあり、本年度中の保険適応の認可が期待される。今後 Crohn 病に関しては、医療経済やコンセンサスを得ている栄養療法などの他の治療法とのかかわりを含め、Infliximab の適応とその位置付けをよりはっきりとさせていくことが大切と考えられる。Infliximab は Crohn 病の病因の中心にせまる治療法と考えられるが、いまだ不明な点も多く根本的な治療法の開発を目指して、更なる病因の解明が待たれる。

### ■文 献

- 1) Köhler G, Milstein C: Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256: 495, 1975.
- 2) Derkx B, et al: Tumor-necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 342: 173, 1993.
- 3) Van Dullemen HM, et al: Treatment of Crohn's disease with antitumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 109: 129, 1995.
- 4) McCabe RP, et al: A multicenter trial of cA2 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patient with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 110: A962, 1996.
- 5) Targan SR, et al: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* 337: 1029, 1997.
- 6) D'Haens G, et al: Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease. *116*: 1029, 1999.
- 7) Rutgeert P, et al: Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (Infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 117: 761, 1999.
- 8) Present P, et al: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 340: 1398, 1999.
- 9) Elliot MJ, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor

necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 36: 1681, 1993.

- 10) Elliot MJ, et al: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha(cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344: 1105, 1994.
- 11) Elliot MJ, et al: Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha(cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 344: 1125, 1994.
- 12) Maini R, et al: Infliximab(chimeric anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. *Lancet* 354: 1932, 1999.
- 13) Sands BE, et al: Chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody(cA2) in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis(UC). *Gastroenterology* 110: A1008, 1996.
- 14) Remicade (infliximab). Prescribing Information. Physician's desk reference, 1999.
- 15) Sandborn W, et al: Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflammatory Bowel Disease* 5: 119, 1999.